

Лечение люминального HER2-негативного рака молочной железы: мнение специалистов

Е. В. Артемьева¹

М. Л. Макаркина²

¹ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова, Санкт-Петербург, Россия, *Mukhina_ev@mail.ru*, <https://orcid.org/0000-0002-9790-4967>

² Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова, Санкт-Петербург, Россия, *stepanova100992@mail.ru*, <https://orcid.org/0000-0001-5331-1206>

Резюме

В беседе, посвященной лечению люминального HER2-негативного рака молочной железы II и III стадии, приняли участие врачи из Санкт-Петербурга – Мария Леонидовна Макаркина, к.м.н., онколог поликлинического отделения Онкологического центра имени Н. П. Напалкова, и Елизавета Владимировна Артемьева, онколог стационарного отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 Онкологического центра имени Н. П. Напалкова.

Ключевые слова: люминальный рак молочной железы, адъювантная терапия, оценка риска рецидива, ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6.

Для цитирования: Артемьева Е. В., Макаркина М. Л. Лечение люминального HER2-негативного рака молочной железы: мнение специалистов. Лечащий Врач. 2024; 6 (27): 84-86. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.6.012>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Treatment of luminal HER2-negative breast cancer: opinion of experts

Elizaveta V. Artemeva¹

Maria L. Makarkina²

¹ Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov, St. Petersburg, Russia, *Mukhina_ev@mail.ru*, <https://orcid.org/0000-0002-9790-4967>

² Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov, St. Petersburg, Russia, *stepanova100992@mail.ru*, <https://orcid.org/0000-0001-5331-1206>

Abstract

The discussion, dedicated to the treatment of luminal HER2-negative breast cancer stages II and III, was attended by doctors from St. Petersburg – Maria Leonidovna Makarkina, M.D., oncologist of the outpatient department of the N. P. Napalkov Cancer Center, and Elizaveta Vladimirovna Artemyeva, oncologist of the inpatient department of antitumor drug therapy No. 1 of the N. P. Napalkov Cancer Center.

Keywords: luminal breast cancer, adjuvant therapy, recurrence risk assessment, cyclin-dependent kinase inhibitors 4/6.

For citation: Artemeva E. V., Makarkina M. L. Treatment of luminal HER2-negative breast cancer: opinion of experts. Lечасчи Врач. 2024; 6 (27): 84-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.6.012>

Conflict of interests. Not declared.



Елизавета Владимировна АРТЕМЬЕВА, онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова
Elizaveta V. Artemeva, oncologist at the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1 of the Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov

Е. В. Артемьева:

Люминальный рак является наиболее часто встречающимся видом рака молочной железы (РМЖ). Этот тип опухоли довольно хорошо поддается лечению, и течение заболевания в большинстве случаев благоприятно, однако так бывает не всегда. При люминальном HER2-негативном РМЖ нередки случаи рецидива, и прогрессирование может произойти через 5, 10 или даже 20 лет после, казалось бы, полного излечения. Если говорить о II стадии РМЖ, то в перспективе долгосрочного наблюдения у 26-37% пациенток разовьется прогрессирование. В случае III стадии заболевания эта цифра достигает почти 60% [1].

М. Л. Макаркина:

Да, в практике врача-онколога, особенно онколога-химиотерапевта, мы чаще всего встречаемся с пациентками, у которых выявляется гормон-позитивный РМЖ, и в прогнозировании течения этого заболевания есть элементы неоднозначности. Нельзя считать все случаи люминального РМЖ одинаковыми, необходимо выявлять группу пациенток, для которых течение заболевания будет неблагоприятным. При адъювантном лечении РМЖ мы должны опираться на несколько факторов, ключевыми из них являются степень злокачественности опухоли, например, при третьей степени заболевание будет протекать значительно хуже и агрессивнее, чем при первой. Кроме того, это Ki-67 и количество пораженных лимфатических узлов. В настоящее время широко применяются органосохраняющие операции, имеющие своей целью не только продление жизни больной, но и сохранение ее качества, однако эти операции всегда должны проводиться с учетом риска последующего прогрессирования заболевания. Следует учитывать также возраст пациентки и ее статус – пременопаузальный или постменопаузальный.

Е. В. Артемьева:

Со своей стороны хочу дополнить еще несколько факторов, которые мне кажутся очень важными. Это лимфоваскулярная инвазия согласно послеоперационному патоморфологическому заключению, соотношение размера опухоли и вовлечения лимфатических узлов.

М. Л. Макаркина:

Есть различные варианты калькуляторов, помогающих осуществить наилучший выбор терапии. Я чаще всего использую PREDICT, который позволяет оценить общую выживаемость, хотя данный калькулятор и не является золотым стандартом, поскольку не учитывает опцию неoadъювантной гормональной терапии, уровень рецепторов эстрогена, предоперационную химиотерапию. Существуют и другие калькуляторы, которые также можно использовать на практике, особенно при обсуждении вопросов приверженности к лечению (табл. 1). Очень важно донести до пациентки, с какой целью назначается та или иная терапия, особенно если это длительное лечение, в течение 5-10 лет.

Е. В. Артемьева:

В настоящее время в распоряжении врача есть достаточно большой выбор вариантов адъювантной терапии, которая может быть применена у больной. Это тамоксифен, ингибиторы ароматазы с овариальной супрессией, а также пролонгированная гормонотерапия, применяемая у больных в возрасте



Мария Леонидовна МАКАРКИНА, к.м.н., онколог поликлинического отделения, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова
MARIA L. MAKARKINA, Cand. of Sci. (Med.), oncologist at the Polyclinic Department of the Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov

до 70 лет, и возможность замены тамоксифена через несколько лет на ингибиторы ароматазы. Результат применения каждой из этих опций снижет риск развития рецидива примерно на 3% в 10-15-летней перспективе (табл. 2).

Рассмотрим пациентку в возрасте 40-45 лет в пременопаузе, по результатам патоморфологического заключения после хирургического лечения у нее pT2, N1, G3. Каким будет ваш подход для нее в качестве адъювантного лечения?

М. Л. Макаркина:

Учитывая G3, с высокой вероятностью мы должны начать химиотерапию. Предположим, что Ki-67 у нее более 30%, тогда, согласно действующим рекомендациям, мы должны предложить ей химиотерапевтическое лечение, допустим, в формате четырех циклов. Однако все равно этот вопрос я бы обсудила с пациенткой, поскольку есть ситуации, при которых мы можем отказаться от химиотерапевтического лечения в пользу выклю-

Таблица 1. **Оценка риска рецидива [6, 7]** / Recurrence risk assessment [6, 7]

Факторы риска рецидива [6, 7]	Калькуляторы для оценки риска рецидива
<ul style="list-style-type: none"> • Рецепторы эстрогенов ≤ 6 б (< 50%) • Рецепторы прогестерона (< 20%) • Grade 3 • Grade 2 (7) • Соотношение размера первичной опухоли и количества вовлеченных л/у • Ki67 • III стадия N2-3 • N+ дольковый рак • NO-1 + отсутствие ответа на тестовую гормональную терапию • Возраст < 40 лет • NO-1 + повышенный риск по данным Oncotype Dx/ MammaPrint/EndoPredict/ PAM50 	Predict (общая выживаемость) https://breast.predict.nhs.uk/tool  CTS5 (риск рецидива) https://cts5-calculator.com/  IHC4 (риск рецидива; учитывает уровень рецепторы эстрогенов/рецепторы прогестерона, Ki67) https://www1.cgmh.org.tw/intr/intr5/c6210/breast_cancer_prognosis.html  University of Tennessee (с какой вероятностью эта опухоль попала бы в high или low risk по OncotypeDx) https://utgsm.shinyapps.io/OncotypeDXCalculator/ 

Таблица 2. Эффективность гормонотерапии [2-5] / Effectiveness of hormone therapy [2-5]

	Снижение частоты рецидива через 10 лет	Снижение частоты летальных исходов через 10 лет
Продленная гормональная терапия (7-10 лет) Исследование ATLAS [2] (n = 12 894)	3,7% (25,1% vs 21,4%) ≥ 10 лет OP 0,75 (0,62-0,90)	2,8% (15,0% vs 12,2%) ≥ 10 лет OP 0,71 (0,58-0,88)
Ингибиторы ароматазы вместо тамоксифена (менопауза) Метаанализ [3] (n = 31 920)	3,6% (22,7% vs 19,1%) OP 0,80 (95% ДИ 0,73-0,88)	2,1% (14,2% vs 12,1%) OP 0,85 (95% ДИ 0,75-0,96)
Ингибиторы ароматазы вместо тамоксифена (пременопауза) Метаанализ [4] (n = 7090)	3,2% (только через 5 лет, через 10 лет отличия не достоверны)	Не достоверно
Добавление овариальной супрессии к тамоксифену Метаанализ [5] (n = 14 999)	Снижение риска рецидива у пациенток без химиотерапии или остающихся в пременопаузе после химиотерапии (39,3% vs 29,5% OP 0,71 (0,64-0,79)), но не у пациенток в пременопаузе до химиотерапии с неопределенным статусом после химиотерапии (44,4% vs 43,1% OP 0,91 (0,83-0,99))	

чения функции яичников. Существующие публикации говорят о том, что овариальная супрессия имеет очень важное значение в достижении результата терапии и то же, что мы делаем при помощи химиотерапии, может быть достигнуто более безопасно при выключении функции яичников [5]. В этой связи у меня встречный вопрос – в каком варианте вы предлагаете овариальную супрессию своим пациенткам – хирургическое удаление яичников или лекарственный метод воздействия?

Е. В. Артемьева:

Что касается овариальной супрессии, однозначно хирургический способ следует применять, только если медикаментозная овариальная супрессия оказалась неэффективной, что подтверждено соответствующими анализами.

Я бы сказала, что несмотря на то, что у нас есть опции для адьювантной гормонотерапии раннего РМЖ, хорошо изученные и обладающие определенной эффективностью, все еще остро стоит вопрос об интенсификации, так как рецидив заболевания, как мы говорили ранее, может достигать почти 40% при II стадии РМЖ и почти 50-60% – при III, что может свидетельствовать о недостаточности настоящих подходов [1]. В связи с чем хотелось поговорить с вами о классе препаратов, ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 (иCDK4/6). Для каких пациенток вы бы выбрали такую интенсификацию терапии и почему вам кажется эффективной эта опция?

М. Л. Макаркина:

Пациенткам из группы высокого риска (ключевые факторы – высокий Ki-67 и вовлечение лимфоузлов) необходима интенсификация лечения при помощи ингибиторов CDK4/6, которые увеличивают выживаемость без инвазивного заболевания при добавлении к гормонотерапии.

Е. В. Артемьева:

Сегодня с появлением ингибиторов CDK4/6 расширяются наши возможности терапии люминального РМЖ, позволяющие значительно снизить риск рецидива даже у пациенток с неблагоприятным прогнозом.

М. Л. Макаркина:

Поскольку женщин с опухолью молочной железы становится все больше и опций лечения становится тоже все больше, с одной стороны, мы очень рады последнему, с другой стороны, существует потребность в разработке четкого алгоритма терапии. В этой связи очень важны дискуссии и обсуждения для того, чтобы наши пациентки сохранили не только свою жизнь, но и ее качество. **ЛВ**

Литература/References

- Pan H., et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1836-1846.
- Davies C. et al. Lancet. 2013; 381 (9869): 805-816.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015; 386 (10001): 1341-1352.

4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. Lancet Oncol. 2022; 23 (3): 382-392.

5. Gray R. et al. JCO. 2023; 41: 503-503.

6. Тюльяндин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 157-200. *Tulyandin S. A. et al. Practical recommendations for the drug treatment of breast cancer. Practical recommendations of RUSSCO, part 1. Malignant tumors. 2023 (volume 13), #3s2, pp. 157-200. (In Russ.)*

7. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. 2024. <http://www.breastcancersociety.ru/> The gold standard of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer. 2024. (In Russ.) <http://www.breastcancersociety.ru/>

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях.

For medical and pharmaceutical professionals only. For distribution in the territory of the Russian Federation in places of medical or pharmaceutical exhibitions, seminars, conferences and other similar events and in specialized printed publications intended for medical and pharmaceutical workers.

При поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма» Россия, Москва, 125315, Ленинградский проспект, д. 70, тел: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68 www.novartis.com

Supported by Novartis Pharma LLC.

Novartis Pharma LLC, 70 Leningradskiy prospect, Moscow, 125315, Russia, tel: +7 (495) 967-12-70 fax: +7 (495) 967-12-68 www.novartis.com 451094/MED/text/05.24/1

Сведения об авторах:

Елизавета Владимировна Артемьева, онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», 197758, Россия, Санкт-Петербург, Ленинградская ул., 68а лит. А; Mukhina_ev@mail.ru
Мария Леонидовна Макаркина, к.м.н., онколог поликлинического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», 197758, Россия, Санкт-Петербург, Ленинградская ул., 68а лит. А; stepanova100992@mail.ru

Information about the authors:

Elizaveta V. Artemeva , oncologist at the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, State Budgetary Healthcare Institution St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov; 68a lit. A Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russia; Mukhina_ev@mail.ru

Maria L. Makarkina, Cand. of Sci. (Med.), oncologist at the Polyclinic Department, State Budgetary Healthcare Institution St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov; 68a lit. A Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russia; stepanova100992@mail.ru

Поступила/Received 20.05.2024

Поступила после рецензирования/Revised 27.05.2024

Принята в печать/Accepted 29.05.2024